

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Februar 2002 (14.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/11722 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 31/425, A61P 3/10, C07D 291/08
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/08704
- (22) Internationales Anmeldedatum:
27. Juli 2001 (27.07.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 38 709.8 9. August 2000 (09.08.2000) DE
- (71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brünigstrasse 50, 65929 Frankfurt (DE).
- (72) Erfinder: PETRY, Stefan; Johannesallee 12, 65929 Frankfurt (DE). BARINGHAUS, Karl-Heinz; Weingartenstrasse 31, 61200 Wölfersheim (DE). HÖLDER, Sven; Schulstrasse 54, 60954 Frankfurt am Main (DE). MUELLER, Guenter; Im Haindell 1, 65843 Sulzbach (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED AND NON-SUBSTITUTED BENZOOXATHIAZOLES AND COMPOUNDS DERIVED THEREFROM

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE UND UNSUBSTITUIERTE BENZOOXATHIAZOLE SOWIE DARAUS ABGELEITETE VERBINDUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to substituted and non-substituted 3H-benzo[1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxide, 1,3-dihydro-benzo[1,2,5]thiadiazole 2,2-dioxide and 1,3-dihydro-benzo[c]isothiazole 2,2-dioxide, in addition to the production and use thereof in pharmaceuticals.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft substituierte und unsubstituierte 3H-Benzo[1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxide, 1,3-Dihydro-benzo[1,2,5]thiadiazole 2,2-dioxide und 1,3-Dihydro-benzo[c]isothiazole 2,2-dioxide, ihre Herstellung und Verwendung in Arzneistoffen.

WO 02/11722 A1



Substituierte und unsubstituierte Benzooxathiazole sowie daraus abgeleitete Verbindungen

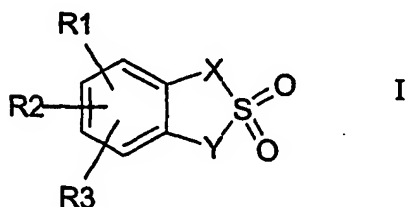
Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte und unsubstituierte 3H-

- 5 Benzo[1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxide, 1,3-Dihydro-benzo[1,2,5]thiadiazole 2,2-dioxide und 1,3-Dihydro-benzo[c]isothiazole 2,2-dioxide, ihre Herstellung und Verwendung in Arzneistoffen.

- Bekannt sind Aminobenzosultam-Derivate mit Wirkung als Lipoxxygenaseinhibitoren (WO 92/05164). Weiterhin bekannt ist die Verwendung entsprechender
10 bifunktioneller Derivate als Ladungstransporter in Photorezeptoren (JP 95/325942). Von Andersen et al. wurde die Synthese von toluolsulfonylgeschützten Derivaten sowie Untersuchungen zu Umsetzungen dieser Derivate mit Nukleophilen beschrieben (K. Andersen et al., J. Phys. Org. Chem., 10, 175 – 181 (1997); K.
15 Andersen et al., J Org. Chem., 60, 2003 2007 (1995)).

- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer substituierter und unsubstituierter Benzooxathiazole sowie deren Herstellung und Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe. Insbesondere war es Aufgabe, neue substituierte
20 und unsubstituierte Benzooxathiazole zur Behandlung von Diabetes Typ 1 und 2, Insulinresistenz und krankhafter Fettleibigkeit zur Verfügung zu stellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I



worin bedeuten

X: CH₂, O, N;

5 Y: CH₂, O, N;

R₁, R₂, R₃ jeweils unabhängig voneinander:

H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,
 10 CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein
 kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
 Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
 kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 15 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 O-(C₁-C₆)Alkyl;
 (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-
 Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein
 kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl,
 20 Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl,
 COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,
 Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können
 25 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
 durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-
 Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,
 30 NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl; oder zwei der Reste R₁ und R₂ oder R₂ und R₃
 oder R₁ und R₃ bilden jeweils gemeinsam einen anelierten Arylrest, wobei
 Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein kann und

der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;

und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs.

Die Erfindung betrifft bevorzugt Verbindungen der Formel I,
worin bedeuten

10 X: O, N;

Y: O, N;

R1: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

15 COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)-Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)-Alkenyl, CONH(C₁-C₆)-Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein kann mit O-(C₁-C₁₀)-Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)-Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)-Alkyl-Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
20 O-(C₁-C₆)-Alkyl;
(C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₂-C₆)-Alkynyl, (C₁-C₆)-Alkyl-COOH, (C₁-C₆)-Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
25 Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂;
30

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann, NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

5

R2: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,

CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein

kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-

10

Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein

kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann

mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-

C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

O-(C₁-C₆)Alkyl;

15

(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-

C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder

Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein

kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-

C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

20

Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl

oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,

Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können

mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-

C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

25

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)

durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-

Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,

NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

30

R3: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,

CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein

kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
5 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
O-(C₁-C₆)Alkyl;
(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-
C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder
Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein
10 kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,
Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können
15 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-
Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,
20 NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;
und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die
entsprechenden Prodrugs.

Die Erfindung betrifft weiterhin bevorzugt Verbindungen der Formel I,
25 worin bedeuten

X: O, N;

Y: N;

30

R₁: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein
 kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
 Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
 5 kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

O-(C₁-C₆)Alkyl;

(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-

10 C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder
 Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein
 kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
 15 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,
 Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
 20 durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-
 Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,
 NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

R₂: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

25 COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein
 kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
 Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
 kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 30 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

O-(C₁-C₆)Alkyl;

- (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
- Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
- (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann, NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;
- R3: COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
- O-(C₁-C₆)Alkyl;
- (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
- Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können

mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
 durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-
 5 Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,
 NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;
 und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die
 entsprechenden Prodrugs.

- 10 Die Erfindung betrifft weiterhin bevorzugt Verbindungen der Formel I,
 worin bedeuten

X: O;

- 15 Y: N;

R₁: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;
 COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein
 20 kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
 Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
 kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 25 O-(C₁-C₆)Alkyl;
 (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-
 C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder
 Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein
 kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 30 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,

Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂; (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann, NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

- 5
10
15
20
25
30
- R2: F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;
COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂; O-(C₁-C₆)Alkyl; (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂; Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂; (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann, NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

R3: COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein
 kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
 Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
 5 kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 O-(C₁-C₆)Alkyl;
 (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-
 10 C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder
 Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein
 kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
 15 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,
 Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
 20 durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-
 Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,
 NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl.
 und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder
 die entsprechenden Prodrugs.

25 In einer Verbindung der Formel I können X und Y in bevorzugten
 Ausführungsformen jeweils unabhängig voneinander die Bedeutung von CH₂, O
 oder N annehmen.

30 Die Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel I in Form ihrer Racemate,
 racemischen Mischungen und reinen Enantiomere sowie auf ihre Diastereomere
 und Mischungen davon.

Die Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyreste in den Substituenten R1, R2 oder R3 können sowohl geradkettig wie verzweigt sein.

Pharmazeutisch verträgliche Salze sind aufgrund ihrer höheren Wasserlöslichkeit gegenüber den Ausgangs- bzw. Basisverbindungen besonders geeignet für

- 5 medizinische Anwendungen. Diese Salze müssen ein pharmazeutisch verträgliches Anion oder Kation aufweisen. Geeignete pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze anorganischer Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoff-, Phosphor-, Metaphosphor-, Salpeter-, Sulfon- und Schwefelsäure sowie organischer Säuren, wie z.B.
- 10 Essigsäure, Benzolsulfon-, Benzoe-, Zitronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glykol-, Isethion-, Milch-, Lactobion-, Malein-, Äpfel-, Methansulfon-, Bernstein-, p-Toluolsulfon-, Wein- und Trifluoressigsäure. Für medizinische Zwecke wird in besonders bevorzugter Weise das Chlorsalz verwendet. Geeignete pharmazeutisch verträgliche basische
- 15 Salze sind Ammoniumsalze, Alkalimetallsalze (wie Natrium- und Kaliumsalze) und Erdalkalisalze (wie Magnesium- und Calciumsalze).

- Salze mit einem nicht pharmazeutisch verträglichen Anion gehören ebenfalls in den Rahmen der Erfindung als nützliche Zwischenprodukte für die Herstellung oder
- 20 Reinigung pharmazeutisch verträglicher Salze und/oder für die Verwendung in nicht-therapeutischen, zum Beispiel in-vitro-Anwendungen.

- Salze von chemischen Verbindungen der Formel I können mit Hilfe gebräuchlicher Methoden hergestellt werden, die einem Fachmann auf dem Gebiet geläufig sind.
- 25 Die Herstellung eines Salzes kann z.B. durch Kombination einer chemischen Verbindung der Formel I mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel erfolgen.

- Der hier verwendete Begriff "physiologisch funktionelles Derivat" bezeichnet jedes
- 30 physiologisch verträgliche Derivat einer erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I, z.B. einen Ester, der bei Verabreichung an einen Säuger, wie z.B. den Menschen,

in der Lage ist, (direkt oder indirekt) eine Verbindung der Formel I oder einen aktiven Metaboliten hiervon zu bilden.

5 Zu den physiologisch funktionellen Derivaten zählen auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Solche Prodrugs können in vivo zu einer erfindungsgemäßen Verbindung metabolisiert werden. Diese Prodrugs können selbst wirksam sein oder nicht.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in verschiedenen polymorphen Formen vorliegen, z.B. als amorphe und kristalline polymorphe Formen. Alle polymorphen Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen gehören in den Rahmen der Erfindung und sind ein weiterer Aspekt der Erfindung.

15 Nachfolgend beziehen sich alle Verweise auf "Verbindung(en) gemäß Formel (I)" auf Verbindung(en) der Formel (I) wie vorstehend beschrieben, sowie ihre Salze, Solvate und physiologisch funktionellen Derivate wie hierin beschrieben.

20 Die Menge einer Verbindung gemäß Formel (I), die erforderlich ist, um den gewünschten biologischen Effekt zu erreichen, ist abhängig von einer Reihe von Faktoren, z.B. der gewählten spezifischen Verbindung, der beabsichtigten Verwendung, der Art der Verabreichung und dem klinischen Zustand des Patienten. Im allgemeinen liegt die Tagesdosis im Bereich von 0,3 mg bis 100 mg (typischerweise von 3 mg und 50 mg) pro Tag pro Kilogramm Körpergewicht, z.B. 3-10 mg/kg/Tag. Eine intravenöse Dosis kann z.B. im Bereich von 0,3 mg bis 1,0
25 mg/kg liegen, die geeigneterweise als Infusion von 10 ng bis 100 ng pro Kilogramm pro Minute verabreicht werden kann. Geeignete Infusionslösungen für diese Zwecke können z.B. von 0,1 ng bis 10 mg, typischerweise von 1 ng bis 10 mg pro Milliliter, enthalten. Einzeldosen können z.B. von 1 mg bis 10 g des Wirkstoffs enthalten. Somit können Ampullen für Injektionen beispielsweise von 1
30 mg bis 100 mg, und oral verabreichbare Einzeldosisformulierungen, wie zum Beispiel Tabletten oder Kapseln, können beispielsweise von 1,0 bis 1000 mg, typischerweise von 10 bis 600 mg enthalten. Im Falle pharmazeutisch verträgli-

cher Salze beziehen sich die vorgenannten Gewichtsangaben auf das Gewicht des vom Salz abgeleiteten Dihydrothiazolium-Ions. Zur Prophylaxe oder Therapie der oben genannten Zustände können die Verbindungen gemäß Formel (I) selbst als Verbindung verwendet werden, vorzugsweise liegen sie jedoch mit einem

5 verträglichen Träger in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung vor. Der Träger muß natürlich verträglich sein, in dem Sinne, daß er mit den anderen Bestandteilen der Zusammensetzung kompatibel ist und nicht gesundheits-

schädlich für den Patienten ist. Der Träger kann ein Feststoff oder eine

Flüssigkeit oder beides sein und wird vorzugsweise mit der Verbindung als

10 Einzeldosis formuliert, beispielsweise als Tablette, die von 0,05% bis 95 Gew.-% des Wirkstoffs enthalten kann. Weitere pharmazeutisch aktive Substanzen können ebenfalls vorhanden sein, einschließlich weiterer Verbindungen gemäß Formel (I). Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einer der bekannten pharmazeutischen Methoden hergestellt werden,

15 die im wesentlichen darin bestehen, daß die Bestandteile mit pharmakologisch verträglichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gemischt werden.

Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen sind solche, die für orale, rektale, topische, perorale (z.B. sublinguale) und parenterale (z.B. subkutane,

20 intramuskuläre, intradermale oder intravenöse) Verabreichung geeignet sind, wenngleich die am besten geeignete Verabreichungsweise in jedem Einzelfall von der Art und Schwere des zu behandelnden Zustandes und von der Art der jeweils verwendeten Verbindung gemäß Formel (I) abhängig ist. Auch dragierte Formulierungen und dragierte Retardformulierungen gehören in den Rahmen der

25 Erfindung. Bevorzugt sind säure- und magensaftresistente Formulierungen. Geeignete magensaftresistente Beschichtungen umfassen Celluloseacetatphthalat, Polyvinylacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat und anionische Polymere von Methacrylsäure und Methacrylsäuremethylester.

30 Geeignete pharmazeutische Verbindungen für die orale Verabreichung können in separaten Einheiten vorliegen, wie zum Beispiel Kapseln, Oblatenkapseln, Lutschtabletten oder Tabletten, die jeweils eine bestimmte Menge der

Verbindung gemäß Formel (I) enthalten; als Pulver oder Granulate; als Lösung oder Suspension in einer wäßrigen oder nicht-wäßrigen Flüssigkeit; oder als eine Öl-in-Wasser- oder Wasser-in Öl-Emulsion. Diese Zusammensetzungen können, wie bereits erwähnt, nach jeder geeigneten pharmazeutischen Methode zubereitet werden, die einen Schritt umfaßt, bei dem der Wirkstoff und der Träger (der aus einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen bestehen kann) in Kontakt gebracht werden. Im allgemeinen werden die Zusammensetzungen durch gleichmäßiges und homogenes Vermischen des Wirkstoffs mit einem flüssigen und/oder feinverteilten festen Träger hergestellt, wonach das Produkt, falls erforderlich, geformt wird. So kann beispielsweise eine Tablette hergestellt werden, indem ein Pulver oder Granulat der Verbindung verpreßt oder geformt wird, gegebenenfalls mit einem oder mehreren zusätzlichen Bestandteilen. Gepreßte Tabletten können durch Tablettieren der Verbindung in frei fließender Form, wie beispielsweise einem Pulver oder Granulat, gegebenenfalls gemischt mit einem Bindemittel, Gleitmittel, inertem Verdünner und/oder einem (mehreren) oberflächenaktiven/dispergierenden Mittel in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen der pulverförmigen, mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel befeuchteten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die für eine perorale (sublinguale) Verabreichung geeignet sind, umfassen Lutschtabletten, die eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem Geschmacksstoff enthalten, üblicherweise Saccharose und Gummi arabicum oder Tragant, und Pastillen, die die Verbindung in einer inerten Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die parenterale Verabreichung umfassen vorzugsweise sterile wäßrige Zubereitungen einer Verbindung gemäß Formel (I), die vorzugsweise isotonisch mit dem Blut des vorgesehenen Empfängers sind. Diese Zubereitungen werden vorzugsweise

intravenös verabreicht, wenngleich die Verabreichung auch subkutan, intramuskulär oder intradermal als Injektion erfolgen kann. Diese Zubereitungen können vorzugsweise hergestellt werden, indem die Verbindung mit Wasser gemischt wird und die erhaltene Lösung steril und mit dem Blut isotonisch gemacht wird. Injizierbare erfindungsgemäße Zusammensetzungen enthalten
5 im allgemeinen von 0,1 bis 5 Gew.-% der aktiven Verbindung.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die rektale Verabreichung liegen vorzugsweise als Einzeldosis-Zäpfchen vor. Diese können hergestellt
10 werden, indem man eine Verbindung gemäß Formel (I) mit einem oder mehreren herkömmlichen festen Trägern, beispielsweise Kakaobutter, mischt und das entstehende Gemisch in Form bringt.

Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische Anwendung auf der Haut liegen vorzugsweise als Salbe, Creme, Lotion, Paste, Spray, Aerosol oder Öl vor. Als Träger können Vaseline, Lanolin, Polyethylenglycole, Alkohole und Kombinationen von zwei oder mehreren dieser Substanzen
15 verwendet werden. Der Wirkstoff ist im allgemeinen in einer Konzentration von 0,1 bis 15 Gew.-% der Zusammensetzung vorhanden, beispielsweise von 0,5 bis 2%.
20

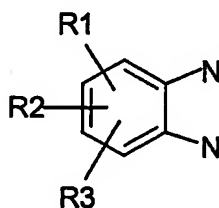
Auch eine transdermale Verabreichung ist möglich. Geeignete pharmazeutische Zusammensetzungen für transdermale Anwendungen können als einzelne Pflaster vorliegen, die für einen langzeitigen engen Kontakt mit der Epidermis
25 des Patienten geeignet sind. Solche Pflaster enthalten geeigneterweise den Wirkstoff in einer gegebenenfalls gepufferten wäßrigen Lösung, gelöst und/oder dispergiert in einem Haftmittel oder dispergiert in einem Polymer. Eine geeignete Wirkstoff-Konzentration beträgt ca. 1% bis 35%, vorzugsweise ca. 3% bis 15%. Als eine besondere Möglichkeit kann der Wirkstoff, wie beispielsweise
30 in Pharmaceutical Research, 2(6): 318 (1986) beschrieben, durch Elektrotransport oder Iontophorese freigesetzt werden.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen der Formel I so gewinnt, daß gemäß dem folgenden Reaktionsschema vorgegangen wird:

5

Es wird ein Benzylidendiamin der Formel II, in welchem R1, R2 und R3 die in den vorstehenden Abschnitten definierten Bedeutungen annehmen, mit Sulfondiamin umgesetzt. Insbesondere kann eine chemische Verbindung der Formel I, in welcher X die Bedeutung N und Y die Bedeutung N annimmt, auf diese Weise hergestellt wird.

10



II

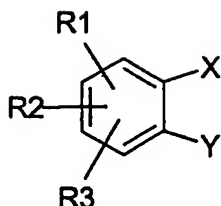
Die Herstellung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung ist auch möglich durch Umsetzung eines 2-Aminophenol mit der Formel III, dessen N-Gruppe geschützt ist und dessen Substituenten R1, R2 und R3 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben mit Sulfurylchlorid und der nachfolgenden Abspaltung der Schutzgruppe. Bevorzugt ist die N-Gruppe des 2-Aminophenols der Formel III durch p-Toluolsulfonyl geschützt. Eine Alternative dieses Verfahrens geht aus von einem 2-Aminophenol der Formel III, worin das 2-Aminophenol ohne Schutzgruppe vorliegt. Dieses 2-Aminophenol der Formel III, dessen N-Gruppe nicht geschützt ist und dessen Substituenten R1, R2 und R3 der in Anspruch 1 jeweils gegebenen Bedeutung entsprechen, wird dabei mit Sulfonyldiimidazol unter basischen Bedingungen umgesetzt. Als Base kann beispielsweise Triethylamin, eine Hünig-Base oder DBU (1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en) verwendet werden.

15

20

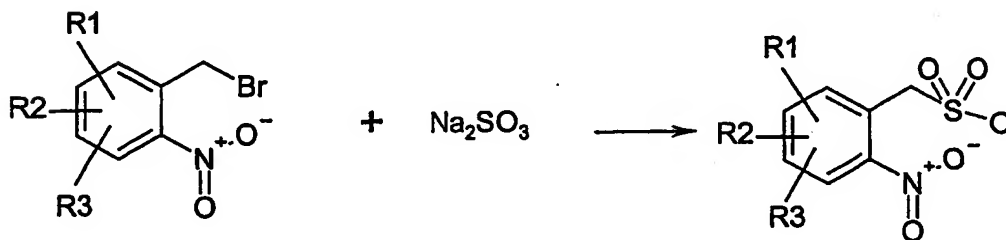
25

17



III

Die Herstellung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung ist auch
 möglich durch ein Verfahren, worin zuerst ein 1-Bromomethyl-2-nitro-benzol
 5 der Formel IV, dessen



IV

V

10

Substituenten R1, R2 und R3 die zu Formel I angegebenen Bedeutungen
 haben, mit Na₂SO₃ (Natriumsulfit) zu einer Verbindung der Formel V
 umgesetzt wird, und anschließend die Verbindung mit der Formel V durch
 Reduktion der Nitrogruppe in das entsprechende Anilin übergeführt wird. Eine
 15 Verbindung der Formel I erhält man schließlich durch Erhitzen dieses Anilin
 der Verbindung mit der Formel V.

20

Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Arzneimittel, welches wenigstens
 eine der Verbindungen der Formel I und/oder deren physiologisch
 verträgliche Salze und/oder deren Prodrugs sowie gegebenenfalls
 zusätzliche Hilfsstoffe enthält.

Die Verbindungen der Formel I, und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Prodrugs können zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden.

5 Solche Arzneimittel eignen sich insbesondere zur Behandlung von Diabetes Typ 1 und 2, Insulinresistenz und krankhafter Dickleibigkeit. Sie eignen sich darüberhinaus auch zur Behandlung von überhöhten Blutfettwerten, Bluthochdruck, Atherosklerose, Fehlfunktionen des Immunsystems, Autoimmunkrankheiten, allergischen Krankheiten wie Asthma, bei
10 Osteoporose, Proliferationsstörungen wie Krebs und Psoriasis, Krankheiten mit verminderter oder erhöhter Produktion von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Cytokinen, die die Freisetzung von Wachstumshormonen auslösen, Infektionskrankheiten oder Erkrankungen des Nervensystems wie Alzheimer und Schizophrenie.

15 Die Verbindungen der Formel I, und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Prodrugs können weiterhin zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, wobei dieses Arzneimittel eine PTPase inhibiert. Als PTPasen können dabei insbesondere PTP1B, CD45, LAR,
20 SHP-1, SHP-2, PTPa oder HePTP auftreten.

Schließlich können Verbindungen der Formel I, und/oder deren physiologisch verträgliche Salze und/oder deren Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden, wobei dieses Arzneimittel zur Behandlung
25 von Krankheiten insbesondere Diabetes Typ 1 und 2, Insulinresistenz, krankhafter Dickleibigkeit, überhöhten Blutfettwerten, Bluthochdruck, Atherosklerose, Fehlfunktionen des Immunsystems, Autoimmunkrankheiten, allergischen Krankheiten wie Asthma, bei Osteoporose, Proliferationsstörungen wie Krebs und Psoriasis, Krankheiten mit
30 verminderter oder erhöhter Produktion von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Cytokinen, die die Freisetzung von Wachstumshormonen auslösen,

Erkrankungen des Nervensystems wie Alzheimer und Schizophrenie und Infektionskrankheiten eingesetzt werden kann.

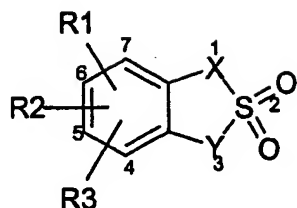
Die Erfindung betrifft die Herstellung eines Arzneimittels enthaltend wenigstens eine Verbindung dieser Erfindung, wobei der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

Liste der Abkürzungen:

10	aa	Aminosäuren
	DBU	1,5-Diazabicyclo(4.3.0)non-5-en
	DMSO	Dimethylsulfoxid
	DTT	Dithiotreit
	EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
15	EtOAc	Ethyl
	EGTA	Ethylenbis(oxyethylnitrilo)-tetraessigsäure
	h	Stunde
	HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
	MeOH	Methanol
20	MOI	multiplicity of infection
	MS	Massenspektroskopie
	NMR	nuclear magnetic resonance
	PAGE	Polyacrylamidgelelektrophorese
	RT	Raumtemperatur
25	RP	reversed phase
	SDS	Natriumdodecylsulfat
	TFA	Trifluoressigsäure

Die nachfolgend aufgeführten Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung, ohne diese jedoch einzuschränken.

Beispiele:



Formel I

5 Tabelle 1

Verbin- dung	R1	R2	R3	X	Y
1	7-H	6-H	5-H	N	N
2	7-H	6-H	5-CH ₃	N	O
3	7-H	6-H	5-H	O	N
4	An 4 und 5 bilden je zwei Reste R1 und R2 oder R2 und R3 oder R1 und R3 gemeinsam einen anelierten Benzolrest; der jeweils übrige Rest an 7 oder 6 ist H			O	N
5	7-H	6- NO ₂	5-H	O	N
6	7-H	6- NH ₂	5-H	O	N
7	7-H	6-H	5-COO(CH ₃)	O	N
8	7-H	6-H	5-COOH	O	N
9	7-H	6-H	5-CON (CH ₂ -CH ₂ - Phenyl-3,4-O- CH ₂ -Phenyl)	O	N

10	7-H	6-H	5-CON (CH ₂ -Phenyl-4- O-(CH ₂) ₇ -CH ₃)	O	N
11	7-H	6-H	5-CON ((CH ₂) ₁₅ -CH ₃)	O	N
12	7-H	6-H	5-COO(CH ₃)	N	O
13	7-H	6-H	5-COOH	N	O
14	7-H	6-H	5-CON (CH ₂ -CH ₂ - Phenyl-3,4-O- CH ₂ -Phenyl)	N	O
15	7-H	6-H	5-CON (CH ₂ - Benzimidazolyl -2,5-S-phenyl)	N	O

Hemmstoffe von Phosphatasen sind unter anderem beschrieben in

- 5 WO97/3974 (Zimtsäurederivate als Inhibitoren der PTP). Die unspezifische Phosphatasehemmung mittels Vanadiumoxokomplexen und anderen Vanadiumkomplexen führt zur Verbesserung der Insulinresistenz.
- 10 Enzymatische Prüfsysteme zum Nachweis der Hemmung einer Phosphatase

Die Verbindungen der Formel I wurden in einem in vitro Assay auf ihre Phosphatase inhibierende Wirkung getestet. Die Enzympräparation und die Durchführung des Assays wurde wie folgt durchgeführt.

15

Gewinnung der Enzympräparation:

A) Zellkultur:

Sf9 Zellen (=Zelltyp von *Spodoptera frugiperda*; erhältlich bei invitrogen) werden in Spinnerflaschen bei 28°C in Grace's supplementiertem Medium (Gibco-BRL) mit 10% Hitze-inaktiviertem fötalem Kälberserum (Gibco-BRL) gemäß dem Protocol von Summers und Smith (A Manual for Methods for
5 Baculovirus Vectors and Insect Culture Procedures [Bulletin No. 15555]. Texas A & M University, Texas Agricultural Experiment Station, College Station, TX, 1987) kultiviert.

Konstruktion von rekombinanten Baculovirus Transfervektoren: cDNA kodierend für die regulatorischen and katalytischen Domänen der
10 menschlichen PTP1B, aber ohne die carboxy-terminale hydrophobe Region (entsprechend 1-299 aa) wurde über Polymerasekettenreaktion über Primer mit angefügten Klonierungsstellen und geeigneten cDNA Matrizen (erhältlich beispielsweise von invitrogen) erhalten und dann in Baculovirusexpressionvektoren (Amersham Pharmacia Biotech.) kloniert. Die
15 rekombinanten Baculoviren wurden mit Hilfe des Bac-to-Bac Baculovirus Expressionsystems (erhältlich von Gibco-BRL) hergestellt. Das Gen wurde in das pFASTBAC Donorplasmid kloniert (erhältlich von Life Technologies). Das resultierende Plasmid wurde in kompetente DH10BAC *Escherichia coli* Zellen (erhältlich von Life Technologies) transformiert. Nach der Transposition und
20 Antibiotikaselektion wurde die rekombinante Plasmid-DNA von selektierten *E. coli* Kolonien isoliert und dann für die Transfektion von Sf9 Insektenzellen benutzt. Der Viruspartikel im Überstandsmedium wurde dreimal amplifiziert bis auf ein virales Stockvolumen von 500 ml.

B) Produktion von rekombinantem Protein:

25 Baculovirusinfektion einer 500-ml Spinnerkultur von Sf9 Zellen wurde im wesentlichen durchgeführt wie von Summers und Smith beschrieben (s.o.). Sf9 Zellen bei einer Dichte von $1-3 \times 10^6$ Zellen/ml wurden durch Zentrifugation bei 300 g für 5 min pelletiert, der Überstand wurde entfernt und die Zellen in einer Dichte von 1×10^7 Zellen/ml in einem geeigneten rekombinanten Viralstock (MOI 10)
30 resuspendiert. Nach vorsichtigem Schütteln für 1.5 Std. bei Raumtemperatur wurde frisches Medium hinzugegeben, um eine Zelldichte von 1×10^6 Zellen/ml zu

erreichen. Die Zellen wurden dann in Suspension bei 28°C für geeignete Perioden nach Postinfektion kultiviert.

C) Zelluläre Fraktionierung und Gesamtzellextrakte von infizierten Sf9 Zellen:

- 5 Nach der Postinfektion wurden Aliquots einer Analyse der Proteinexpression durch SDS-PAGE und Westernblotanalyse unterzogen. Die zelluläre Fraktionierung wurde durchgeführt wie beschrieben (Cromlish, W. and Kennedy, B. Biochem. Pharmacol. 52: 1777-1785, 1996). Gesamtzellextrakte wurden von 1-ml Aliquots der infizierten Sf9 Zellen nach bestimmten Zeiten Postinfektion gewonnen. Die pelletierten Zellen
10 (300xg, 5 min) wurden einmal in Phosphate-gepufferter Saline (4°C) gewaschen, resuspendiert in 50 µl Wasser und durch wiederholtes Einfrieren/Auftauen aufgeschlossen. Proteinkonzentrationen wurden mit Hilfe der Bradfordmethode und Rinderserumalbumin als Standard bestimmt.

15 Durchführung des Assays:

A) Dephosphorylierung eines Phosphopeptids:

- Dieser Assay beruht auf der Freisetzung von Phosphat aus einem Konsensussubstratpeptid, welches im nanomolaren Konzentrationsbereich durch die Malachitgrün-Ammoniummolybdate-Methode (Lanzetta, P.A., Alvarez, L.J.,
20 Reinach, P.S., Candia, O.A. Anal Biochem. 100: 95-97, 1979) adaptiert für das Mikrotiterplattenformat nachgewiesen wird. Das Dodecatrisphosphopeptid, TRDIYETDYRK (Biotrend, Köln) entspricht den Aminosäuren 1142-1153 der katalytischen Domaäne des Insulinrezeptors und wird (auto)phosphoryliert an den Tyrosinresten 1146, 1150, und 1151. Die rekombinante hPTP1B wurde mit
25 Assaypuffer verdünnt (40 mM Tris/HCl, pH 7.4, 1 mM EDTA, 20 mM DTT), entsprechend einer Aktivität von 1000-1500 nmol/min/mg Protein und (eine 20 µl-Portion) dann vorinkubiert (15 min, 30°C) in Ab- oder Anwesenheit der Testsubstanz (5 µl) in der gewünschten Konzentration (Endkonz. DMSO 2 % max.) in einem Gesamtvolumen von 90 µl (Assaypuffer). Zum Start der
30 Dephosphorylierungsreaktion wurde das Peptidsubstrat (10 µl, vorgewärmt auf 30°C) zur vorinkubierten Enzympräparation mit oder ohne Testsubstanz (Endkonz. 0.2-200 µM) hinzugegeben und die Inkubation für 1 Std. fortgesetzt. Die Reaktion

wurde beendet durch Hinzufügen von 100 µl Malachitgrünhydrochlorid (0.45 %, 3 Teile), Ammoniummolybdattetrahydrat (4.2 % in 4 N HCl, 1 Teil) und 0.5 % Tween 20 als Stopplösung. Nach 30 min Inkubation bei 22°C für die Entwicklung der Farbe wurde die Absorption bei 650 nm mit Hilfe eines Mikrotiterplattenlesegeräts

- 5 (Molecular Devices) bestimmt. Proben und Leerwerte wurden als Dreifachwerte gemessen. Die PTP1B Aktivität wurde als Nanomole an freigesetztem Phosphat pro min und mg Protein mit Kaliumphosphat als Standard berechnet. Die Inhibition der rekombinanten hPTP1B durch Testsubstanzen wurde als Prozent der Phosphatasekontrolle berechnet. Die IC₅₀-Werte zeigen signifikante
- 10 Übereinstimmung mit einer Vier-Parameter-nichtlinearen logistischen Regressionskurve.

B) Spaltung von p-Nitrophenylphosphat:

- Dieser Assay beruht auf der Absorptionsveränderung des nicht-physiologischen
- 15 Substrats p-Nitrophenylphosphat während der Spaltung zu Nitrophenol unter Standardbedingungen (Tonks, N.K., Diltz, C.D., Fischer, E.H. J. Biol. Chem. 263: 6731-6737, 1988; Burke T.R., Ye, B., Yan, X.J., Wang, S.M., Jia, Z.C., Chen, L., Zhang, Z.Y., Barford, D. Biochemistry 35: 15989-15996, 1996). Die Inhibitoren werden in geeigneter Verdünnung zu den Reaktionsgemischen pipettiert, die 0.5-5
- 20 mM p-Nitrophenylphosphat enthalten. Die folgenden Puffer wurden benutzt (Gesamtvolumen 100 µl): (a) 100 mM Natriumazetat (pH 5.5), 50 mM NaCl, 0.1 % (w/v) Rinderserumalbumin, 5 mM Glutathion, 5 mM DTT, 0.4 mM EGTA und 1 mM EDTA; (b) 50 mM Hepes/KOH (pH 7.4), 100 mM NaCl, 0.1 % (w/v) Rinderserumalbumin, 5 mM Glutathion, 5 mM DTT und 1 mM EDTA. Die Reaktion
- 25 wurde gestartet durch Zugabe von Enzym und in Mikrotiterplatten bei 25°C für 1 Std. durchgeführt. Die Reaktion wurde beendet durch Zugabe 100 µl 0.2 N NaOH. Die Enzymaktivität wurde bestimmt durch Messung der Absorption bei 405 nm mit geeigneten Korrekturen für Absorption der Testsubstanzen und von p-Nitrophenylphosphat. Die Ergebnisse wurden als Prozent der Kontrolle ausgedrückt,
- 30 in dem die Menge an gebildetem p-Nitrophenol in den Testsubstanz-behandelten Proben (nmol/min/mg Protein) mit der Menge in den unbehandelten Proben verglichen wurde. Der Mittelwert und die Standardabweichung wurden berechnet,

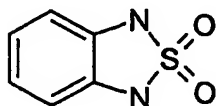
die IC50-Werte wurden durch Regressionsanalyse des linearen Anteils der Hemmkurven bestimmt.

Aus den Testergebnissen geht hervor, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen
5 der Formel I eine hemmende Wirkung auf die Phosphotyrosinphosphatase 1B (PTP1B) aufweisen. Es ist bekannt, daß die PTP1B eine wichtige Funktion bei intrazellulären Signalkaskaden ausübt. Die Verbindungen sind deshalb geeignet zur Behandlung insbesondere von Diabetes Typ 1 und 2, Insulinresistenz und krankhafter Fettleibigkeit. Die Verbindungen sind wegen ihrer Hemmung der
10 PTP1B auch geeignet zur Behandlung von Hyperglycerimie, Bluthochdruck, Atherosklerose, Fehlfunktionen des Immunsystems, Autoimmunkrankheiten, Allergische Krankheiten wie Asthma, bei Osteoporose, Proliferationsstörungen wie Krebs und Psoriasis, Krankheiten mit verminderter oder erhöhter Produktion von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Cytokinen die die Freisetzung von
15 Wachstumshormonen auslösen, Erkrankungen des Nervensystems wie Alzheimer und Schizophrenie und Infektionskrankheiten.

Herstellung von beispielhaften Verbindungen (Nummerierung entsprechend zu Tabelle 1):

Nachfolgend wird die Herstellung einiger Verbindungen detailliert beschrieben, die
20 übrigen Verbindungen der Formel I wurden analog erhalten:

Verbindung 1: 1,3-Dihydro-benzo[1,2,5]thiadiazole 2,2-dioxide

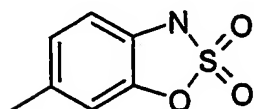


Eine Lösung von 1,2-Phenylendiamin (91 mg, 0.84 mmol) und Sulfamid (81 mg,
25 0.84 mmol) in Diglyme (2.5 mL) wird für 1.5 h bei 155° C gerührt. Nach Abkühlen auf RT wird die Reaktionslösung auf Eiswasser gegossen (15 mL) und das Produkt mit Ethylacetat extrahiert. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt den roten Rückstand durch Flash-Chromatographie (1:1 Ethylacetat/Toluol). Ausbeute: 41 mg (35%).

30 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ 10.8 (s, 2 H, NH), 6.88 (m, 2 H) aryl, 6.8 (m, 2 H) aryl.

MS (ESI-MS) 171.1 (M+1).

Verbindung 2: 6-Methyl-3H-benzo[1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxid



5

N-(2-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-benzosulfonamid

Zu einer Lösung von 2-Amino-5-methyl-phenol (1.23 g, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) gibt man Pyridin (810 µL) und anschließend portionsweise p-

Toluolsulfonsäurechlorid (1.91 g, 10 mmol). Das Reaktionsgemisch wird 4 h bei 40°

10 C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Ethylacetat versetzt und der Feststoff abgesaugt.

Ausbeute: 2.32 g (83%)

6-Methyl-3-(toluol-4-sulfonyl)-3H-benzo[1,2,3]oxathiazol 2,2-dioxid

15 Zu einer Lösung von N-(2-Hydroxy-4-methyl-phenyl)-4-methyl-benzosulfonamid (1.5 g, 5.41 mmol) und Triethylamin (1.5 mL) tropft man bei -78° C langsam eine Lösung von Sulfurylchlorid (450 µL, 5.41 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) und rührt eine Stunde bei -78°C. Nach Auftauen auf RT wird das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt.

20 Ausbeute: 592 mg (32%).

6-Methyl-3H-benzo[1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxid

6-Methyl-3-(toluol-4-sulfonyl)-3H-benzo[1,2,3]oxathiazol 2,2-dioxid (100 mg, 0.295 mmol) wird in Acetonitril (5 mL) gelöst. Zu dieser Lösung wird eine

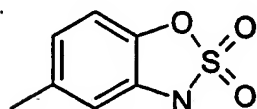
25 Natriumazidlösung (aus 20 mg, 0.29 mmol Natriumazid in 1 mL H₂O) zugegeben und über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wird noch 1 h bei 60° C gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand durch RP-Chromatographie gereinigt.

Ausbeute: 47 mg (85%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 6.51 (d, 1 H, aryl), 6.45 (d, 1 H, aryl) 6.29 (m, 1 H, aryl), 2.14 (s, 3 H, CH_3).

MS (ESI-MS, ES-) 184.9 (M-1).

5 Verbindung 3: 5-Methyl-3H-benzo[1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxide

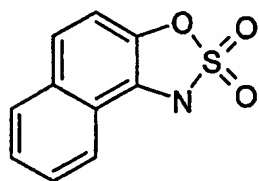


5-Methyl-3H-benzo[1,2,3]oxathiazole 2,2-dioxide wurde entsprechend der unter Beispiel 2 beschriebenen Sequenz ausgehend von 2-Amino-4-methyl-phenol synthetisiert.

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 6.53 (d, 1 H, aryl), 6.23 (m, 1 H, aryl), 6.10 (dd, 1 H, aryl), 2.13 (s, 3 H, CH_3).

MS (ESI-MS, ES-) 184.9 (M-1).

Verbindung 4: 1H-3-Oxa-2-thia-1-aza-cyclopenta[a]naphthyl 2,2-dioxid



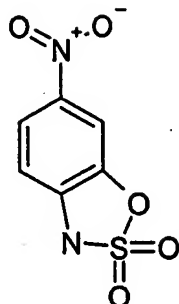
15

1H-3-Oxa-2-thia-1-aza-cyclopenta[a]naphthyl 2,2-dioxid wurde entsprechend der unter Beispiel 2 beschriebenen Sequenz ausgehend von 1-Amino-naphthyl-2-ol synthetisiert.

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 7.8 (dd, 1 H, aryl), 7.66 (dd, 1 H, aryl), 7.23 (m, 2 H, aryl) 7.1 (d, 1 H aryl), 6.9 (d, 1 H, aryl).

MS (ESI-MS, ES-) 221 (M-1).

Verbindung 5: 6-Nitro-3H-benzo[1,2,3]oxathiazol 2,2-dioxid



Eine Lösung von 2-Amino-5-nitro-phenol (7.7 g, 50 mmol) in Acetonitril (300 mL) wird mit N-Ethyl-diisopropylamin (18.7 mL, 110 mmol) und N,N'-Sulfuryldiimidazol (10.8 g, 55 mmol) versetzt und 18 h unter RF gekocht. Nach Abkühlen auf RT

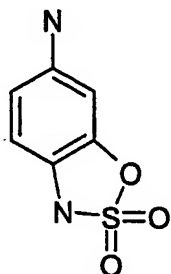
- 5 destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum ab, nimmt den Rückstand in 1 n HCL auf und extrahiert das Produkt mit Ethylacetat. Das Produkt wird anschließend durch Flash Chromatographie (17:2:1, EtOAc/MeOH/H₂O) gereinigt.

Ausbeute: 8.3 g (76.9%).

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ 7.6 (dd, 1 H, aryl), 7.58 (s, 1 H, aryl), 6.55 (d, 1 H, aryl).

- 10 MS (ESI-MS, ES-) 214.9 (M-1).

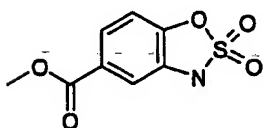
Verbindung 6: 6-Amino-3H-benzo[1,2,3]oxathiazol 2,2-dioxid



- 15 Eine Lösung von 6-Nitro-3H-benzo[1,2,3]oxathiazol 2,2-dioxid (Beispiel 5) (8.1 g, 37 mmol) in Methanol (250 mL) wird in Anwesenheit von Pd-C unter Normaldruck hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert, die klare Lösung mit methanolischer

HCL (1 N) versetzt und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in Ethanol gelöst und das Produkt nach Zugabe von Diethylether kristallisiert. 3.95 g (57.3 %).

- 5 Verbindung 7: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-5-carbonsäuremethylester



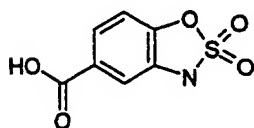
10

3g 3-Amino-4-hydroxy-benzoesäuremethylester (0,018 Mol), 3,9 g Sulfonyldiimidazol (0,02 Mol) und 3g DBU (0,02 Mol) werden in 50 ml Acetonitril gelöst, die Lösung entgast und anschließend 3h zur Siedetemperatur erhitzt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 120 ml Ethylacetat verdünnt und mit 50 ml 1N HCl extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 3,6 g (88%)

¹H-NMR (D6-DMSO): δ 7.55 (dd, 1 H, arom.), 7.45 (d, 1 H, arom.), 7.23 (d, 1 H, arom.), 3.85 (s, 3H, OMe). MS (ESI-MS) 230.1 (M+1).

Verbindung 8: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-5-carbonsäure



25

3,3 g 1 (21 mmol) werden in einer Lösung aus 1,25 NaOH in 70 ml Wasser gelöst. Das Reaktionsgemisch wird 4h bei 25°C gerührt. Anschließend wird mit 2N HCl auf pH 2 angesäuert und zur Trockene eingedampft. Zum Abtrennen des NaCl wird der Rückstand in 150 ml Aceton aufgenommen,

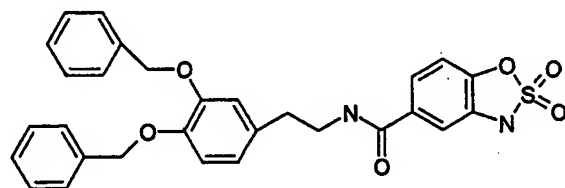
filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird ohne Reinigung für die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 2,3 g (75%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 7.54 (dd, 1 H, arom.), 7.40 (d, 1 H, arom.), 7.27 (d, 1 H, arom.). MS (ESI-MS) 216.1 (M+1).

Verbindung 9: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-5-carbonsäure [2-(3,4-bis-benzyloxy-phenyl)-ethyl]-amid

10



Eine Lösung von 100 mg 3 (0,46 mmol), 160 mg 2-(3,4-Bis-benzyloxy-phenyl)-ethylamine Hydrochlorid (0,6 mmol), 115 mg EDC (0,6 mmol), 81 mg HOBT und 260 mg Ethyldiisopropylamin in 2 ml DMF wird 5h bei 25°C gerührt.

- 15 Anschließend wird mit 20 ml Ethylacetat verdünnt und mit 10 ml 2N HCl extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohprodukt wird mittels HPLC (RP18, Acetonitril/Wasser 0,1% TFA)

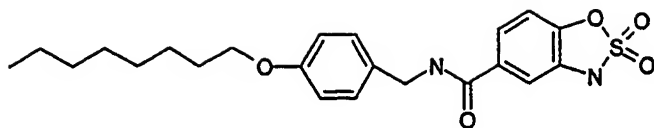
gereinigt.

- 20 Ausbeute: 66 mg (40%).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 8.49 (t, 1H, NH), 7.46-7.23 (m, 13 H, arom.), 6.97 (d, 2 H, arom.), 6.74 (dd, 1 H, arom.), 5.08 (s, 4H, OCH_2), 3.43 (dt, 2H, NCH_2), 2.74 (2H, t, CH_2). MS (ESI-MS) 531.2 (M+1).

25

Verbindung 10: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-5-carbonsäure 4-octyloxy-benzylamid 4

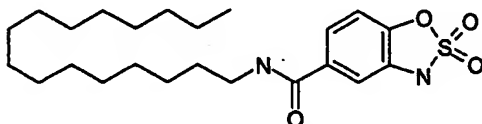


Verbindung 4 wird wie für Verbindung 3 beschrieben dargestellt.

Ausbeute: 63 mg (52%)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 8.95 (t, 1H, NH), 7.52 (dd, 1 H, arom.), 7.45 (d, 1 H, arom.), 7.3 (d, 1 H, arom.), 7.22 (d, 2 H, arom.), 6.86 (d, 2 H, arom.), 4.37 (d 2H, NCH_2), 3.91 (t, 2H, OCH_2), 1.65 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.2 (m, 10H, CH_2), 0.86 (t, 3H, CH_3). MS (ESI-MS) 433.2 ($\text{M}+1$).

- 10 Verbindung 11: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-5-carbonsäurehexadecylamid 5



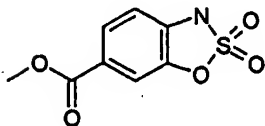
Verbindung 5 wird wie für Verbindung 3 beschrieben dargestellt.

Ausbeute: 51 mg (26%)

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): δ 8.35 (t, 1H, NH), 7.38 (d, 1 H, arom.), 7.34 (s, 1 H, arom.), 7.2 (d, 1 H, arom.), 3.21 (dt, 2H, NCH_2), 1.5 (m, 2H, CH_2), 1.4 (m, 26H, CH_2), 0.85 (t, 3H, CH_3). MS (ESI-MS) 439.3 ($\text{M}+1$).

Verbindung 12: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-6-carbonsäuremethylester 6

20

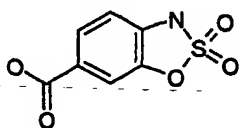


Verbindung 6 wird wie für Verbindung 1 beschrieben dargestellt.

Ausbeute: 3,35 g (82%)

¹H-NMR (D6-DMSO): δ 7.43 (dd, 1 H, arom.), 7.19 (d, 1 H, arom.), 6.53 (d, 1 H, arom.). MS (ESI-MS) 227.9 (M-1).

5 Verbindung 13: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-6-carbonsäure 7

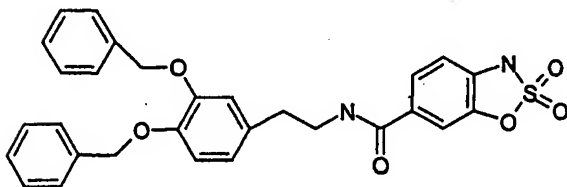


Verbindung 7 wird wie für Verbindung 2 beschrieben aus 6 dargestellt.

Ausbeute: 2,2 g (71%)

¹H-NMR (D6-DMSO): δ 7.46 (dd, 1 H, arom.), 7.25 (d, 1 H, arom.), 6.46 (d, 1 H, arom.) 3.73 (s, 3H, Ome). MS (ESI-MS) 213.9 (M-1).

Verbindung 14: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-6-carbonsäure [2-(3,4-bis- benzyloxy-phenyl)-ethyl]-amid 8



15

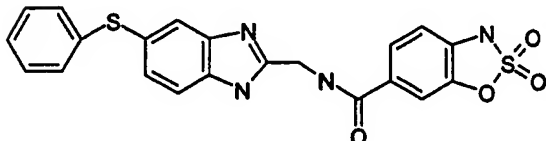
Verbindung 8 wird wie für Verbindung 3 beschrieben aus 7 dargestellt.

Ausbeute: 41 mg g (25%)

¹H-NMR (D6-DMSO): δ 8.33 (t, 1H, NH), 7.55 (m, 2 H, arom.), 7.45-7.3 (m, 10 H, arom.), 6.96 (d, 2 H, arom.), 6.86 (d, 1 H, arom.), 6.74 (dd, 1H, arom.), 5.08 (s, 4H, OCH₂), 3.41 (dt, 2H, NCH₂), 2.73 (2H, t, CH₂) . MS (ESI-MS) 531.3 (M+1).

20

Verbindung 15: 2,2-Dioxo-2,3-dihydro-2,6-benzo[1,2,3]oxathiazol-6-carbonsäure (5-phenylsulfanyl-1H-benzoimidazol-2-ylmethyl)-amid 9



5

Verbindung 9 wird wie für Verbindung 3 beschrieben aus 7 dargestellt.

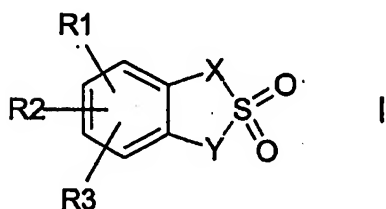
Ausbeute: 69 mg g (34%)

¹H-NMR (D6-DMSO): δ 8.96 (t, 1H, NH), 7.75 (d, 1 H, arom.), 7.61 (d, 1H, arom.), 7.46, (m, 2H, arom.) 7.41-7.3 (m, 6 H, arom.), 6.55 (d, 1 H, arom.), 4.81 (d, 2H, NCH₂). MS (ESI-MS) 453.2 (M+1).

10

Patentansprüche:

1. Verbindungen der Formel I



5

worin bedeuten

X: CH₂, O, N;Y: CH₂, O, N;

10

R1, R2, R3 jeweils unabhängig voneinander:

H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein

15

kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-

Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein

kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann

mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

20

O-(C₁-C₆)Alkyl;(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₈)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder

Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein

kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-

25

C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl

oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,

Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂; (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann, NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl; oder jeweils zwei der Reste R₁ und R₂ oder R₂ und R₃ oder R₁ und R₃ bilden jeweils gemeinsam einen anelierten Arylrest, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)-Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)-Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)-Alkyl, CONH₂; und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß darin bedeuten

X: O, N;

Y: O, N;

R₁: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH; COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂; O-(C₁-C₆)Alkyl; (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder

Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
 5 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
 10 durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,

NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

R2: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

15 COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 20 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

O-(C₁-C₆)Alkyl;

(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder
 25 Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
 30 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann, NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

5

R3: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein

10

kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

O-(C₁-C₆)Alkyl;

15

(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

20

Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

25

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann, NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

30

und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet,
daß
darin bedeuten

X: O, N;

5

Y: N;

R1: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,
10 CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein
kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
15 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
O-(C₁-C₆)Alkyl;
(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-
C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder
Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein
20 kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,
Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können
25 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-
Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,
30 NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

R2: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

- COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein
 kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
 Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
 5 kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 O-(C₁-C₆)Alkyl;
 (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-
 10 C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder
 Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein
 kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
 15 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,
 Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
 20 durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-
 Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,
 NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;
 R3: COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,
 CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein
 25 kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-
 Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein
 kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-
 C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 30 O-(C₁-C₆)Alkyl;
 (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-
 C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder

Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,

Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)

durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,

NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs.

4. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß

darin bedeuten

X: O;

Y: N;

R1: H, F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;

COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl,

CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein

kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-

Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein

kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann

mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-

C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

O-(C₁-C₆)Alkyl;

(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-

C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder

Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl
 5 oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 (C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e)
 10 durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,
 NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

R2: F, Cl, Br, J, NH₂, OH, NO₂, COOH;
 15 COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann
 20 mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 O-(C₁-C₆)Alkyl;
 (C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder
 25 Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;
 Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-,
 30 Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann, NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

5

R3: COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂, CONH(C₁-C₁₆)Alkyl, CONH(C₁-C₁₆)Alkenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl, wobei Phenyl ein bis dreifach substituiert sein kann mit O-(C₁-C₁₀)Alkyl oder O-(C₁-C₁₀)Alkyl-Phenyl, CONH(C₁-C₆)Alkyl-Benzimidazol, wobei der Benzimidazolring ein- bis dreifach substituiert sein kann mit S-Phenyl, welches wiederum ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

10

O-(C₁-C₆)Alkyl;

(C₁-C₆)Alkyl, (C₂-C₆)Alkenyl, (C₂-C₆)Alkynyl, (C₁-C₆)Alkyl-COOH, (C₁-

15

C₆)Alkyl-Aryl, wobei Aryl gleich Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Thienyl oder Pyridyl sein kann und der Arylteil jeweils ein- bis dreifach substituiert sein kann mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

Phenyl, Biphenyl, 1- oder 2-Naphthyl, 2-,3- oder 4-Pyridyl, 2- oder 3-Furanyl

20

oder 2- oder 3-Thienyl, wobei die Phenyl-, Biphenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furanyl- oder Thienylringe jeweils ein- bis dreifach substituiert sein können mit F, Cl, Br, J, OH, CF₃, NO₂, CN, OCF₃, O-(C₁-C₁₀)Alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆)Alkyl, COOH, COO(C₁-C₆)Alkyl, CONH₂;

(C₃-C₁₈)Cycloalkyl, wobei in den Alkylresten ein oder mehrere Wasserstoff(e) durch Fluor ersetzt sein können oder ein Wasserstoff durch OH, (C₁-C₆)Alkyl-Phenyl oder O-(C₁-C₆)Alkyl-Phenyl ersetzt sein kann,

25

NCO, NSO₃-(C₁-C₁₀)Alkyl;

und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs.

30

5. Arzneimittel enthaltend wenigstens eine Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4.

6. Verwendung einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder der entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder der entsprechenden Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 5
7. Verwendung einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder deren entsprechenden physiologisch verträglicher Salze und/oder der entsprechenden Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels, welches eine PTPase inhibiert.
- 10
8. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 7, wobei die PTPase PTP1B, CD45, LAR, SHP-1, SHP-2, PTPa oder HePTP ist.
9. Verwendung einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes Typ 1.
- 15
10. Verwendung einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Diabetes Typ 2.
- 20
11. Verwendung einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Insulinresistenz.
- 25
13. Verwendung einer Verbindung gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4 und/oder die entsprechenden physiologisch verträglichen Salze und/oder die entsprechenden Prodrugs zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von krankhafter Fettleibigkeit.
- 30

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels enthaltend eine oder mehrere der Verbindungen gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger
- 5 vermischt wird und diese Mischung in eine für die Verabreichung geeignete Form gebracht wird.

ational Application No
rcl/EP 01/08704

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BEILSTEIN XFIRE, accession no. 4387065 XP002185644 abstract	1,2,5
X	& JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, no. 23, - 1986 pages 1645-1649, — —/—	1,2,5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

• Special categories of cited documents:

- *"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *"E" earlier document but published on or after the International filing date
- *"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y** document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 December 2001

Date of mailing of the International search report

16/01/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer _____

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No
 rci/EP 01/08704

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BEILSTEIN, XFIRE, accession no. 4800778 XP002185645 abstract	1,2,5
X	& JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 56, no. 23, - 1991 pages 6508-6516,	1,2,5
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt aM, DE; retrieved from BEILSTEIN CROSSFIRE, accession no. 608462 XP002185646 abstract	1,2,5
X	& JOURNAL OF THE CHEMICAL SOC. C, - 1971 pages 993-999,	1,2,5
X	DATABASE BEILSTEIN CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt aM, DE; retrieved from BEILSTEIN XFIRE, accession no. 2047037 XP002185647 abstract	1,2,5
X	& C.R.HEBD.SEANCES ACAD.SCI., no. 203, - 1936 page 194	1,2,5
X	DATABASE BEILSTEIN CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt aM, DE; retrieved from BEILSTEIN XFIRE, accession no. 117793 XP002185648	1,2,5
X	& JOURNAL OF AMER.CHEM.SOC., no. 81, - 1959 page 4266	1,2,5
X	DATABASE BEILSTEIN CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt aM, DE; retrieved from BEILSTEIN XFIRE, accession no. 4407 XP002185649	1,2,5
X	& CHEMISCHE BERICHTE, no. 31, - 1898 page 1857	1,2,5
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/08704

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 32438 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;WIDDOWSON KATHERINE L (US); NIE HONG (US)) 30 July 1998 (1998-07-30) page 16 -page 19 ---	1-14
X	WO 98 32439 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 30 July 1998 (1998-07-30) page 19 ---	1-14
X	WO 99 36069 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22 July 1999 (1999-07-22) page 15 -page 17 ---	1-14
X	WO 00 05216 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 3 February 2000 (2000-02-03) page 16 -page 19 ---	1-14
X	WO 99 11264 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 11 March 1999 (1999-03-11) page 14 -page 16 -----	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

.../EP 01/08704

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9832438	A	30-07-1998	AU 729893 B2	15-02-2001
			AU 5827898 A	18-08-1998
			BR 9807085 A	18-04-2000
			CN 1253501 T	17-05-2000
			EP 1005341 A1	07-06-2000
			HU 0001940 A2	29-01-2001
			NO 993585 A	21-09-1999
			PL 334774 A1	13-03-2000
			TR 9901761 T2	21-10-1999
			WO 9832438 A1	30-07-1998
			US 5929250 A	27-07-1999
			US 6015908 A	18-01-2000
			US 6166055 A	26-12-2000
			US 6043374 A	28-03-2000
			ZA 9800519 A	23-10-1998
WO 9832439	A	30-07-1998	AU 726858 B2	23-11-2000
			AU 6133998 A	18-08-1998
			BR 9807083 A	18-04-2000
			CN 1251038 T	19-04-2000
			EP 0991406 A1	12-04-2000
			HU 0001943 A2	29-01-2001
			JP 2001511130 T	07-08-2001
			NO 993586 A	21-09-1999
			PL 334756 A1	13-03-2000
			TR 9901710 T2	21-09-1999
			WO 9832439 A1	30-07-1998
			US 6300325 B1	09-10-2001
WO 9936069	A	22-07-1999	AU 2234199 A	02-08-1999
			EP 1039903 A1	04-10-2000
			WO 9936069 A1	22-07-1999
WO 0005216	A	03-02-2000	WO 0005216 A1	03-02-2000
			AU 8594198 A	14-02-2000
			BR 9815951 A	06-03-2001
			EP 1098884 A1	16-05-2001
			NO 20010353 A	22-01-2001
WO 9911264	A	11-03-1999	AU 732728 B2	26-04-2001
			AU 9566398 A	22-03-1999
			CN 1278726 T	03-01-2001
			EP 1003509 A1	31-05-2000
			HU 0004646 A2	28-09-2001
			JP 2001514225 T	11-09-2001
			NO 20001100 A	03-03-2000
			PL 339134 A1	04-12-2000
			TR 200000611 T2	21-08-2000
			WO 9911264 A1	11-03-1999
			US 2001018447 A1	30-08-2001
			ZA 9808100 A	05-03-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
.../EP 01/08704

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/425 A61P3/10 C07D291/08

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
BEILSTEIN Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BEILSTEIN Xfire, accession no. 4387065 XP002185644	1,2,5
X	Zusammenfassung & JOURNAL OF HETEROCYCLIC CHEMISTRY, Nr. 23, - 1986 Seiten 1645-1649, -/-	1,2,5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. Dezember 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

16/01/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Menegaki, F

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

.. /EP 01/08704

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; retrieved from BEILSTEIN, XFIRE, accession no. 4800778 XP002185645 Zusammenfassung	1,2,5
X	& JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 56, Nr. 23, - 1991 Seiten 6508-6516,	1,2,5
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt aM, DE; retrieved from BEILSTEIN CROSSFIRE, accession no. 608462 XP002185646 Zusammenfassung	1,2,5
X	& JOURNAL OF THE CHEMICAL SOC. C, - 1971 Seiten 993-999,	1,2,5
X	DATABASE BEILSTEIN CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt aM, DE; retrieved from BEILSTEIN XFIRE, accession no. 2047037 XP002185647 Zusammenfassung	1,2,5
X	& C.R.HEBD.SEANCES ACAD.SCI., Nr. 203, - 1936 Seite 194	1,2,5
X	DATABASE BEILSTEIN CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt aM, DE; retrieved from BEILSTEIN XFIRE, accession no. 117793 XP002185648	1,2,5
X	& JOURNAL OF AMER.CHEM.SOC., Nr. 81, - 1959 Seite 4266	1,2,5
X	DATABASE BEILSTEIN CROSSFIRE 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt aM, DE; retrieved from BEILSTEIN XFIRE, accession no. 4407 XP002185649	1,2,5
X	& CHEMISCHE BERICHTE, Nr. 31, - 1898 Seite 1857	1,2,5

-/-

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

tionales Aktenzeichen

.../EP 01/08704

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 32438 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;WIDDOWSON KATHERINE L (US); NIE HONG (US)) 30. Juli 1998 (1998-07-30) Seite 16 -Seite 19 ---	1-14
X	WO 98 32439 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 30. Juli 1998 (1998-07-30) Seite 19 ---	1-14
X	WO 99 36069 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 22. Juli 1999 (1999-07-22) Seite 15 -Seite 17 ---	1-14
X	WO 00 05216 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 3. Februar 2000 (2000-02-03) Seite 16 -Seite 19 ---	1-14
X	WO 99 11264 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 11. März 1999 (1999-03-11) Seite 14 -Seite 16 -----	1-14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/08704

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9832438 A	30-07-1998	AU 729893 B2	15-02-2001
		AU 5827898 A	18-08-1998
		BR 9807085 A	18-04-2000
		CN 1253501 T	17-05-2000
		EP 1005341 A1	07-06-2000
		HU 0001940 A2	29-01-2001
		NO 993585 A	21-09-1999
		PL 334774 A1	13-03-2000
		TR 9901761 T2	21-10-1999
		WO 9832438 A1	30-07-1998
		US 5929250 A	27-07-1999
		US 6015908 A	18-01-2000
		US 6166055 A	26-12-2000
		US 6043374 A	28-03-2000
		ZA 9800519 A	23-10-1998
WO 9832439 A	30-07-1998	AU 726858 B2	23-11-2000
		AU 6133998 A	18-08-1998
		BR 9807083 A	18-04-2000
		CN 1251038 T	19-04-2000
		EP 0991406 A1	12-04-2000
		HU 0001943 A2	29-01-2001
		JP 2001511130 T	07-08-2001
		NO 993586 A	21-09-1999
		PL 334756 A1	13-03-2000
		TR 9901710 T2	21-09-1999
		WO 9832439 A1	30-07-1998
		US 6300325 B1	09-10-2001
WO 9936069 A	22-07-1999	AU 2234199 A	02-08-1999
		EP 1039903 A1	04-10-2000
		WO 9936069 A1	22-07-1999
WO 0005216 A	03-02-2000	WO 0005216 A1	03-02-2000
		AU 8594198 A	14-02-2000
		BR 9815951 A	06-03-2001
		EP 1098884 A1	16-05-2001
		NO 20010353 A	22-01-2001
WO 9911264 A	11-03-1999	AU 732728 B2	26-04-2001
		AU 9566398 A	22-03-1999
		CN 1278726 T	03-01-2001
		EP 1003509 A1	31-05-2000
		HU 0004646 A2	28-09-2001
		JP 2001514225 T	11-09-2001
		NO 20001100 A	03-03-2000
		PL 339134 A1	04-12-2000
		TR 200000611 T2	21-08-2000
		WO 9911264 A1	11-03-1999
		US 2001018447 A1	30-08-2001
		ZA 9808100 A	05-03-1999